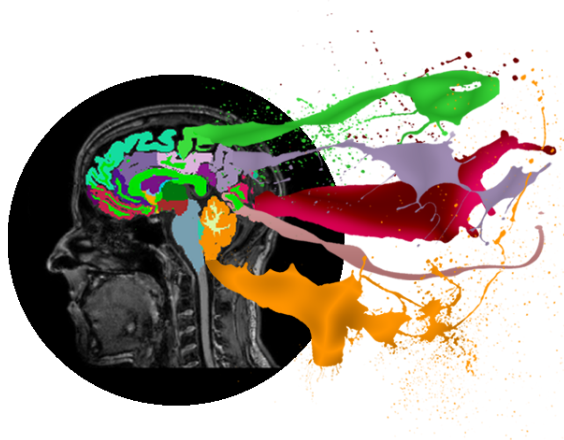


Técnicas no invasivas de detección precoz de Temblor Esencial



Preprocesado y análisis no lineal de
neuroimagen funcional en estado de reposo

Jose Ignacio Sánchez Méndez

Trabajo Fin de Máster

Departamento de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial

Escuela de Másteres y Doctorados de la UPV/EHU

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Directora: Miren Karmele López de Ipiña

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Motivación	1
1.2. Objetivos de este Trabajo	1
1.3. Estructura	1
2. Estado del arte	2
2.1. Neuroimagen	2
2.1.1. Anatomía básica del cerebro	2
2.2. Datos del cerebro	4
2.3. Estandar de imagen médica: DICOM	6
2.3.1. Cabecera DICOM	7
2.4. Estandar de imagen médica: NIFTI	9
2.4.1. Cabecera	9
2.5. Neuroimagen de temblor esencial	9
2.5.1. Fisiopatología	10
2.6. Preprocesado de neuroimagen	11
2.6.1. Neuroimagen funcional fmri	11
2.6.2. Neuroimagen anatómica MPRAGE	11
2.7. Mapa cerebral	11
2.8. Análisis no lineal	11
2.8.1. Teoría de la información	11
3. Metodología	12
3.1. Visualización y selección de imágenes	12
3.2. Preprocesado	12
3.2.1. Transformación de formato	12
3.2.2. Pipeline de preprocesado	12
3.3. Coonstrucción del mapa funcional	13

3.4.	Extracción de las regiones y estudio de la correlación	13
3.5.	Extracción de parámetros	13
3.5.1.	Entropía Espectral de Shannon	13
3.5.2.	Entropía de permutación	13
4.	Materiales	14
4.1.	Consideraciones éticas	14
4.2.	Pacientes para el experimento	14
4.2.1.	Datos demográficos	14
4.2.2.	Fuentes de origen	14
4.3.	Herramientas open source para el preprocesado de neuroimágen	15
4.3.1.	Introducción a python	15
4.3.2.	Motor de flujos y preprocesado nipy	15
4.3.3.	Procesado de neuroimagen FSL	15
4.3.4.	Normalizado de imagen ANTs	15
4.3.5.	Machine Learning para neuroimagen Nilearn	15
4.3.6.	Preprocesado de series temporales fmri Nitime	15
5.	Desarrollo	16
5.1.	Estructura del experimento	17
5.1.1.	Estructura de directorios	17
5.1.2.	Configuración del experimento	17
5.2.	Módulo preprocesado	17
5.2.1.	Parametrización	17
5.2.2.	Salidas	17
5.3.	Módulo extracción de mapa cerebral	17
5.3.1.	Parametrización	17
5.3.2.	Salidas	17
5.4.	Módulo extracción de regiones	17
5.4.1.	Parametrización	17
5.4.2.	Salidas	17
5.5.	Módulo para el cálculo de entropía	17
5.5.1.	Parametrización	17
5.5.2.	Salidas	17
5.6.	Persistencia e informe de los resultados	17
5.6.1.	Parametrización	17
5.6.2.	Salidas	17

6. Estudio de resultados	18
6.1. Resultados	18
6.2. Discusión	18
6.3. Conclusiones	18
6.4. Líneas futuras	18
A. Glosario	19

Índice de cuadros

2.1. Definición de transferencia de sintáxis	8
--	---

Índice de figuras

2.1. Neurona cerebral	2
2.2. El cerebro requiere el 20 % de la energía total del cuerpo y entre el 60 y 80 % de esta energía es utilizada en las conexiones cerebrales (comunicación entre neuronas)	3
2.3. Imagen estructural del cerebro	4
2.4. Imagen funcional del cerebro	4
2.5. Respuesta hemodinámica	5
2.6. Resolución temporal	6
2.7. Imagen estandar DICOM	7
2.8. Cabecera DICOM	8
2.9. Red del temblor: A)Oliva inferior; B) Núcleo dentado; C)Núcleo rojo; D)Tálamo; E) Cortex-motor	10

Técnicas no invasivas de detección precoz de Temblor Esencial

Preprocesado y análisis de neuroimagen fmri en estado de reposo

Abstract

Dentro de las técnicas de neuroimagen nos encontramos con la imagen funcional por resonancia magnética **fmri** y la imagen anatómica **sMRI**, es una técnica no invasiva que permite el estudio basado en el fenómeno de resonancia magnética, que valora las características bioquímicas de los tejidos y que es especialmente efectivo a nivel cerebral. El entendimiento del funcionamiento del cerebro humano es un desafío constante en el campo de la neurociencia. En áreas de psicología clínica, neurofisiología y neurociencias, es de interés describir cuantitativamente, así como cualitativamente, las funciones neuronales en condiciones consideradas normales y bajo la influencia diversos trastornos para posteriormente utilizar este conocimiento con fines de diagnóstico. En el presente trabajo se comenzará por el estudio y aplicación de algunas de las técnicas de procesamiento de neuroimagen que actualmente están en desarrollo para finalmente realizar el estudio no lineal de las imágenes de afectados por la enfermedad de Temblor Esencial, con el fin de obtener más conocimiento sobre la influencia de esta enfermedad en la actividad cerebral en estado de reposo.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

1.2. Objetivos de este Trabajo

El objetivo de este trabajo tratará de alcanzar

- Estado del arte de fMRI para Temblor esencial
- Mapas cerebrales
- Análisis de la evolución de la intensidad en los mapas del fMRI
- Evolución de la Entropía de Shannon en el fMRI
- Evolución de la Entropía de Permutación en el fMRI
- Evolución de la correlación
- Construcción de una herramienta opensource modular, reutilizable y escalable para el análisis de neuroimagen

1.3. Estructura

Capítulo 2

Estado del arte

2.1. Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen han cambiado el panorama en que los científicos abordan las hipótesis sobre la anatomía funcional del cerebro, especialmente en relación con el comportamiento y los desordenes clínicos. [3]

2.1.1. Anatomía básica del cerebro

El cerebro humano está compuesto por alrededor de 10^{11} neuronas y sobre 10^4 sinapsis por cada neurona comprimidas en un volumen de unos $1,400\text{cm}^3$.

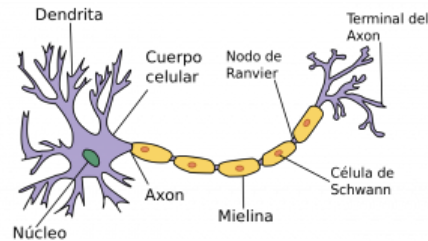


Figura 2.1: Neurona cerebral

Las neuronas están densamente conectadas y tienen muchas **dendritas**. Así mismo los axones conducen las señales eléctricas y están recubiertos por mielina. La mielina es un factor determinante a la hora de establecer la señal y el contraste de la resonancia magnética. Las neuronas se organizan en tres tipos de **tejidos**:

- Sustancia Gris (GM): Contiene numerosos cuerpos celulares (somas) y relativamente pocos axones cubiertos de mielina. Se asocia con la función del procesamiento de la información, es decir con la capacidad del razonamiento. Se localiza en la superficie del cerebro, formando la corteza cerebral, que corresponde con la organización mas compleja de todo el sistema nervioso.
- Sustancia Blanca (WM): Principalmente está formado por un gran número de axones (parte de la neurona encargada de transmitir la información) cubiertos de mielina y contiene relativamente pocos cuerpos celulares. Se corresponde con la parte interior del cerebro.
- Fluido Cerebroespinal (CSF): Para la protección mecánica básica e inmunológica del cerebro.

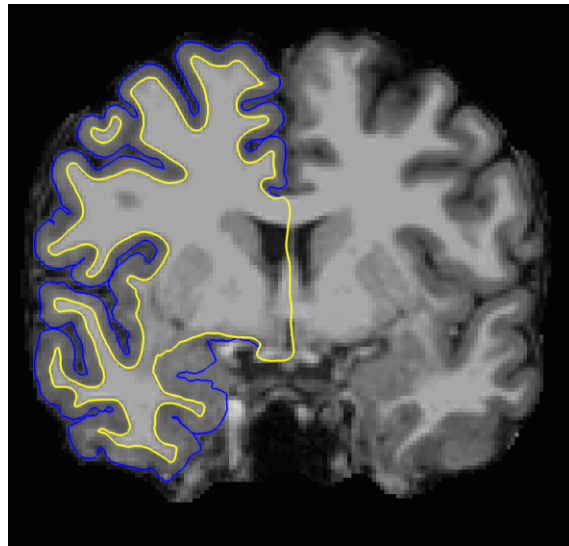


Figura 2.2: El cerebro requiere el 20 % de la energía total del cuerpo y entre el 60 y 80 % de esta energía es utilizada en las conexiones cerebrales (comunicación entre neuronas)

[7]

2.2. Datos del cerebro

El campo de la neuroimagen incluye el uso directo o indirecto de varias técnicas de imagen estructural o funcional del cerebro.

Los datos anatómicos o [imagen](#) anatómica describen el tamaño, la forma y la integridad de las estructuras de los tejidos en el cerebro. Se obtiene al realizar una resonancia magnética convencional y nos permite visualizar de manera contrastada la sustancia gris y la sustancia blanca.



Figura 2.3: Imagen estructural del cerebro

Los datos [funcionales](#) calculan los patrones de activación de las diferentes poblaciones de neuronas o regiones dentro del cerebro. Permite detectar zonas de mayor oxigenación en el cerebro cuando el paciente está realizando una actividad o en estado de reposo.

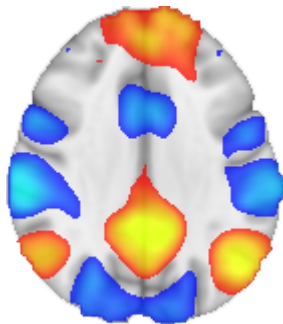


Figura 2.4: Imagen funcional del cerebro

[7, 6]

Datos funcionales

Mide la actividad neuronal a través de la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre de cada voxel (**BOLD**). La actividad neuronal causa una mayor demanda de energía, a través de un proceso llamado respuesta hemodinámica la sangre libera oxígeno a las neuronas activas, disparadas a una tasa mucho mayor en comparación con las neuronas inactivas. [7, 3]

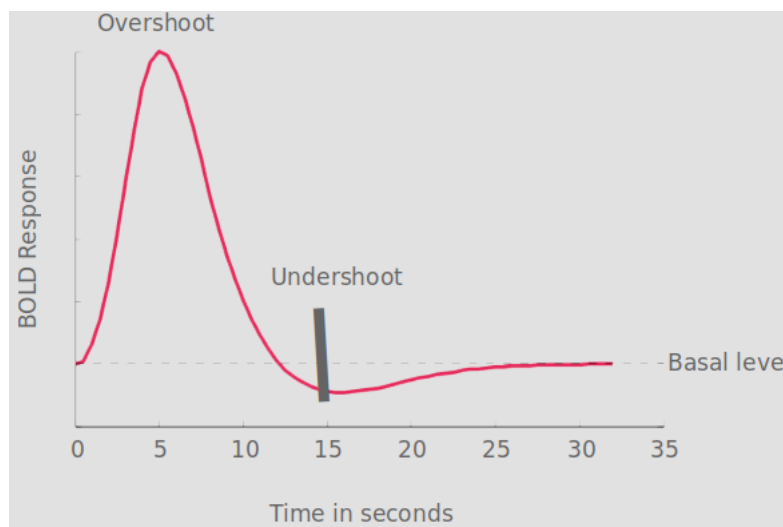


Figura 2.5: Respuesta hemodinámica

Mientras que la actividad neuronal ocurre en milisegundos, la respuesta hemodinámica es más lenta y toma alrededor de 5 segundos en alcanzar su máximo como se puede ver en la figura 2.5 seguido por un descenso inferior al nivel basal aproximadamente a los 15 segundos.

En la mayoría de las aplicaciones la resolución espacial se encuentra entre 1 y 5mm. La resolución temporal suele estar entre 0.5 y 3 segundos [9, 7, 6]

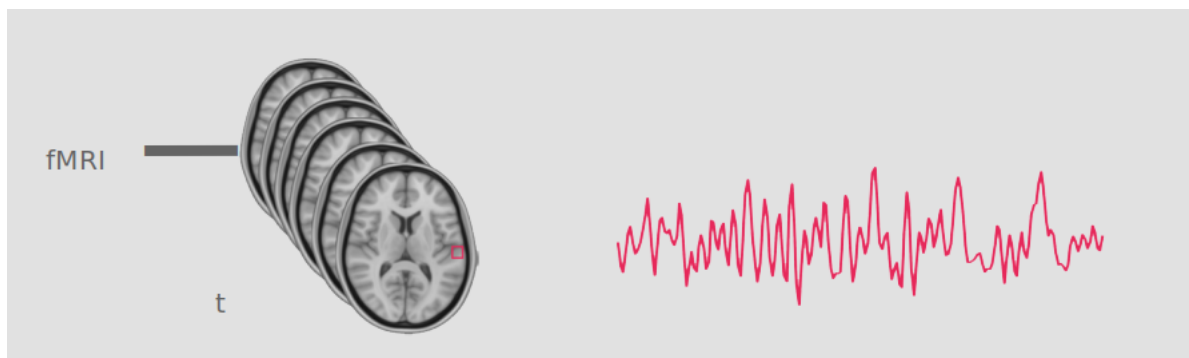


Figura 2.6: Resolución temporal

Existen dos modalidades principales de fMRI:

- **Task fMRI:** El sujeto realiza una tarea durante el escaner
- **Rest fMRI:** El sujeto se encuentra relajado y no hace ni piensa en nada durante el escaner.

El presente experimento se obtiene un conjunto de datos basado en la segunda modalidad.

2.3. Estandar de imagen médica: DICOM

Del Inglés *Digital Imaging and Communications in Medicine* fué creado por *National Electrical Manufacturers and Association* para permitir la visualización y distribución de imágenes médicas. Es el estandar mundialmente reconocido para este fin.

DICOM tiene un conjunto muy amplio de servicios, la mayoría de los cuales implica transmisión de datos sobre la red, y el formato de fichero en que se sustenta es en realidad una ampliación posterior y de menor importancia del estándar. Queda recogido en el PS3.10 [5] del estandar.[8]

Un único archivo DICOM contiene la cabecera, la cual contiene información sobre el nombre del paciente, el tipo de escaner, la dimensión de la imagen y otros metadatos, además de todos los datos de la imagen en formato binario. Es posible comprimirlo a fin de reducir el tamaño de la imagen. A menudo son separados en *slices* de dos dimensiones, pero pueden ser combinadas en un único archivo.

2.3.1. Cabecera DICOM

La siguiente [imagen](#) muestra un hipotético archivo DICOM. En este ejemplo, los primeros 794 bytes son usados para la cabecera DICOM, la cual informa de la dimensión de la imagen y guarda otra información sobre el escaner. El tamaño de la cabecera puede variar en función de cuanta información se almacena en ella. En este caso se encuentra una imagen de $109 \times 91 \times 2$ voxels, con una resolución de un byte por voxel (por tanto el tamaño total de la imagen es de 19838 bytes). La imagen se encuentra a continuación de los datos de la cabecera, generalmente en el mismo archivo.

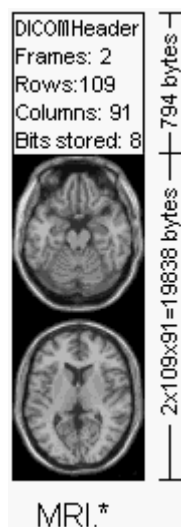


Figura 2.7: Imagen estandar DICOM

El estandar de almacenamiento que recoge DICOM, reserva los 128 primeros bytes para el preambulo (el cual generalmente no contiene información, son todo ceros) seguido por los caracteres 'D', 'I', 'C' y 'M'. Tras estos caracteres aparece la información de la cabecera, la cual se organiza en “grupos”. Por ejemplo el grupo *002hex* en la siguiente [imagen](#) es el grupo de los metadatos del archivo, en el siguiente ejemplo contiene tres elementos: uno define la longitud del grupo, otro guarda la versión del archivo y el tercero almacena la sintaxis de transferencia.

```

First 128 bytes: unused by DICOM format
Followed by the characters 'D','I','C','M'
This preamble is followed by extra information e.g.:

0002,0000,File Meta Elements Group Len: 132
0002,0001,File Meta Info Version: 256
0002,0010,Transfer Syntax UID: 1.2.840.10008.1.2.1.
0008,0000,Identifying Group Length: 152
0008,0060,Modality: MR
0008,0070,Manufacturer: MRlcro
0018,0000,Acquisition Group Length: 28
0018,0050,Slice Thickness: 2.00
0018,1020,Software Version: 46\64\37
0028,0000,Image Presentation Group Length: 148
0028,0002,Samples Per Pixel: 1
0028,0004,Photometric Interpretation: MONOCHROME2.
0028,0008,Number of Frames: 2
0028,0010,Rows: 109
0028,0011,Columns: 91
0028,0030,Pixel Spacing: 2.00\2.00
0028,0100,Bits Allocated: 8
0028,0101,Bits Stored: 8
0028,0102,High Bit: 7
0028,0103,Pixel Representation: 0
0028,1052,Rescale Intercept: 0.00
0028,1053,Rescale Slope: 0.00392157
7FE0,0000,Pixel Data Group Length: 19850
7FE0,0010,Pixel Data: 19838

```

Figura 2.8: Cabecera DICOM

Los elementos requeridos dependen del tipo de imagen, en la parte 3 del archivo DICOM de ejemplo en la imagen 2.8 aparece como ‘MR’ (0008:0060), por tanto tendrá que contener los elementos que describen un **MRI**. La ausencia de este elemento supone una violación del estandar.

Un elemento de particular importancia es **002:0010** (ver la tabla 2.1), el cual define el identificador único de transferencia de sintaxis **Transfer Syntax Unique Identification**. Este valor informa la estructura de los datos de la imagen, revelando si los datos han sido comprimidos o no (lo que podría suponer perdidas en los datos de altas frecuencias).

Transfer Syntax UID	Definition
1.2.840.10008.1.2.x	Raw data, Eplicit VR x = 1: Little Endian x = 2: Big Endian
1.2.840.10008.1.2.4.xx	JPEG compression xx = 50-64: Lossy JPEG xx = 65-70: Lossless JPEG
1.2.840.10008.1.2.5	Lossless Run Length Encoding
1.2.840.10008.1.2	Raw data, Implicit VR, Little Endian
1.2.840.10008.1.2.4.xx	JPEG compression xx = 50-64: Lossy JPEG xx = 65-70: Lossless JPEG
1.2.840.10008.1.2.5	Lossless Run Length Encoding

Cuadro 2.1: Definición de transferencia de sintáxis

Además de informar sobre la técnica de compresión (si existe), el **UID** de la sintaxis de transferencia informa del orden de los bytes de datos sin procesar. Cada host puede almacenar de forma diferente los valores **integer** (big endian y little endian ordering). Si consideramos un entero de 16 bits con el valor 257: el byte más significativo almacena el valor 01 (= 255), mientras que el byte menos significativo almacena el valor 02. Algunas computadoras guardarán este valor como 01:02, mientras que otras lo almacenarán Como 02:01. Por lo tanto, para los datos con más de 8 bits por muestra, un visor DICOM puede necesitar cambiar el orden de bytes de los datos para que coincida con el orden utilizado por el equipo.

2.4. Estandar de imagen médica: NIFTI

2.4.1. Cabecera

Hereda su estructura de 348 bytes del formato estandar **ANALYZE**. En los últimos cuatro bytes de la cabecera se corresponden con el campo “mágico” que indica si la cabecera y la imagen están en un único archivo ($magic = n + 1|0$) o en dos separados ($magic = ni1|0$). Añade cuatro bytes adicionales al formato **ANALYZE** indicando la *extensión* de la cabecera. Por defecto esos cuatro bytes son ceros.

2.5. Neuroimagen de temblor esencial

El temblor esencial (**ET**) es uno de los desordenes neurológicos más comunes con una prevalencia del 0.9 % en la población general, que incrementa con la edad, con una estimación de aproximadamente 5 % sobre los individuos de 65 años. El comienzo clínico es bimodal, algunos de los síntomas se presentan en una fase muy temprana de la vida, mientras otros síntomas se presentan en una fase más tardía. [4, 2]

Algunos estudios recientes sugieren que se trata de un proceso de evolución lenta degenerativa con síntomas que no están relacionados con el sistema motor como disfunciones cognitivas, ansiedad, depresión y pérdida de audición. El diagnóstico clínico suele realizarse basado en el historial médico y los resultados de un examen neurológico. [4]

2.5.1. Fisiopatología

La fisiopatología del ET solo se entiende parcialmente, pero algunos estudios clínicos y de imagen apuntan a que el cerebelo está involucrado. Algunos estudios neurológicos y de animales, post-mortem, indican que la oliva inferior, el cerebelo, el núcleo rojo, el tálamo y el cortex y sus neurotransmisores están involucrados. Estas áreas conforman la red conocida como cerebello-tálamo-corticales (CTC). [1, 10]

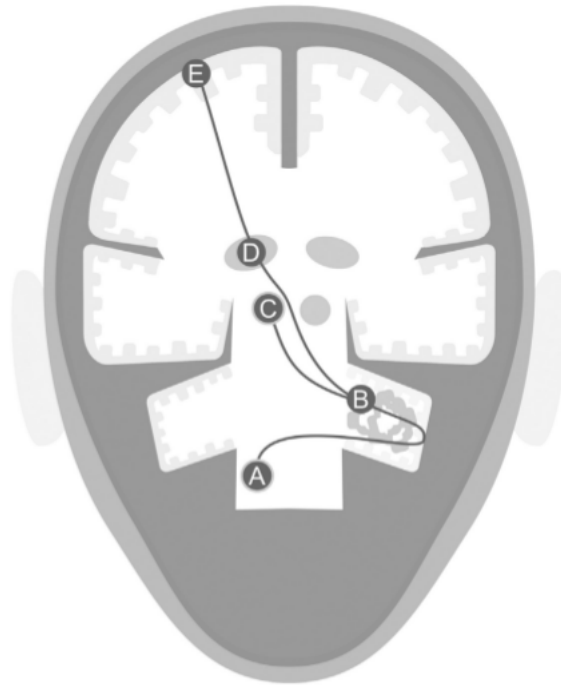


Figura 2.9: Red del temblor: A) Oliva inferior; B) Núcleo dentado; C) Núcleo rojo; D) Tálamo; E) Corteza-motor

Imágen extraída de [10]

Los estudios individuales basados en imagen estructural no han revelado anomalías significativas en pacientes con temblor esencial. Si embargo, estudios patológicos más avanzados han mostrado cambios estructurales [10]. Los estudios de imagen funcional son capaces de asociar el temblor esencial con la actividad cerebral en reposo o mientras realiza una actividad. Las diferencias en los mapas de activación podrían indicar oscilaciones primarias

en las áreas de los circuitos con pérdidas o en las regiones compensatorias. También podrían ser causadas por la inhibición o excitación de cambios neurodegenerativos [10].

2.6. Preprocesado de neuroimagen

2.6.1. Neuroimagen funcional fmri

2.6.2. Neuroimagen anatómica MPRAGE

2.7. Mapa cerebral

2.8. Análisis no lineal

2.8.1. Teoría de la información

Existen estudios basados en la teoría de la información como el estudio del incremento de la entropía con la edad en la imagen funcional que recoge [11].

Entropía espectral de Shannon

Entropía de permutación

Capítulo 3

Metodología

3.1. Visualización y selección de imágenes

3.2. Preprocesado

3.2.1. Transformación de formato

3.2.2. Pipeline de preprocesado

Neuroimagen anatómica MPRAGE

1. Extracción del cerebro
2. Segmentación de imagen
3. Coregistro

Neuroimagen funcional fmri

1. Selección de volúmenes para el procesado
2. Slice Timer
3. Corrección del movimiento
4. Co-registro en dos fases
5. Eliminación de artefactos

6. Band pass filter

7. Suavizado Del inglés *smooth*

3.3. Coonstrucción del mapa funcional

3.4. Extracción de las regiones y estudio de la correlación

3.5. Extracción de parámetros

3.5.1. Entropía Espectral de Shannon

Espectro de potencia

3.5.2. Entropía de permutación

Capítulo 4

Materiales

4.1. Consideraciones éticas

Protección de datos, anonimización.

4.2. Pacientes para el experimento

4.2.1. Datos demográficos

4.2.2. Fuentes de origen

1. Neuroimagen funcional: *fmri*
2. Neuroimagen anatómica: *MPRAGE*

4.3. Herramientas open source para el pre-procesado de neuroimágen

4.3.1. Introducción a python

Numpy

Scipy

Matplotlib

4.3.2. Motor de flujos y preprocesado nipy

4.3.3. Procesado de neuroimagen FSL

4.3.4. Normalizado de imagen ANTs

4.3.5. Machine Learning para neuroimagen Nilearn

Introducción a sklearn

Extracción del mapa cerebral funcional

FastICA

CanICA

DictLearning

4.3.6. Preprocesado de series temporales fmri Nitime

Capítulo 5

Desarrollo

5.1. Estructura del experimento

5.1.1. Estructura de directorios

5.1.2. Configuración del experimento

5.2. Módulo preprocesado

5.2.1. Parametrización

5.2.2. Salidas

5.3. Módulo extracción de mapa cerebral

5.3.1. Parametrización

5.3.2. Salidas

5.4. Módulo extracción de regiones

5.4.1. Parametrización

5.4.2. Salidas

5.5. Módulo para el cálculo de entropía

5.5.1. Parametrización 17

5.5.2. Salidas

5.6. Persistencia e informe de los resultados

5.6.1. Parametrización

Capítulo 6

Estudio de resultados

6.1. Resultados

6.2. Discusión

6.3. Conclusiones

6.4. Líneas futuras

Apéndice A

Glosario

MRI Imagen por resonancia magnética.

FMRI Imagen por resonancia magnética funcional.

SMRI Imagen anatomica por resonancia magnetica.

NIFTI Estandar de imagen médica.

DICOM Nuevo estandar de imagen médica.

BOLD Del inglés Blood oxygenation level-dependent.

TE Del inglés Essential Tremor.

Bibliografía

- [1] Rajanikant Panda Abhishek Lenka Ketaki Swapnil Bhalsing. «Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor». En: *Functional Neuroradiology* (2016).
- [2] Jo Ann Antenor y Joel S. Perlmutter. «Neuroimaging of Essential Tremor». En: *Handbook of Essential Tremor and other Tremor disorders*. 2000.
- [3] *BOLD fMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientist*. Springer, 2006.
- [4] Fatta B. Nahab Corneliu C. Luca. «Neuroimaging in Essential Tremor». En: *Neuroimaging of Movement Disorders*. 2013.
- [5] *DICOM PS3.10 2017a - Media Storage and File Format for Media Interchange*.
- [6] *Functional MRI: An introduction to Methods*. Oxford University press, 2001.
- [7] Asier Erramuzpe Ibai Diez. «Brain networks and tools».
- [8] National Electrical Manufacturers y Association. *DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine*. 2017. URL: <http://dicom.nema.org/>.
- [9] Tor Wager Martin Lindquist. *Principles of fMRI 1*. 2017. URL: <https://es.coursera.org/learn/functional-mri>.
- [10] Sarvi Sharifi y col. «Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review». En: *Neuroimage: Clinical* (2014).
- [11] Y. Yao y col. «The Increase of the Functional Entropy of the Human Brain with Age». En: *Scientific Reports* 3 (oct. de 2013). Article, pág. 2853. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/srep02853>.